

Rec'd PCT/PTO 05 JAN 2005 #2

PCT/JP03/08638

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

08.07.03
10/520330

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年 7月10日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-201820
[ST. 10/C]: [JP2002-201820]

出 願 人
Applicant(s): 株式会社ジェイ・エム・エス

REC'D 22 AUG 2003

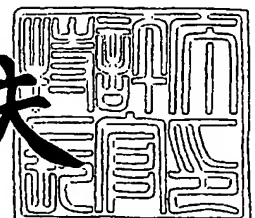
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月 7日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3063326

【書類名】 特許願

【整理番号】 R6848

【提出日】 平成14年 7月10日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61M 1/14

【発明者】

【住所又は居所】 広島県広島市中区加古町 1 2 番 1 7 号 株式会社ジェイ
・エム・エス内

【氏名】 濱田 浩幸

【発明者】

【住所又は居所】 広島県広島市中区加古町 1 2 番 1 7 号 株式会社ジェイ
・エム・エス内

【氏名】 名本 真二

【特許出願人】

【識別番号】 000153030

【氏名又は名称】 株式会社ジェイ・エム・エス

【代理人】

【識別番号】 110000040

【氏名又は名称】 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ

【代表者】 池内 寛幸

【電話番号】 06-6135-6051

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 139757

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0107389

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 腹膜機能に関する検査方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 腹膜透析患者の状態を評価するための腹膜機能に関する検査方法であって、

浸透圧の相違する所定量の腹膜透析液の注液と、前記透析液の排液を交互に繰り返す工程と、

貯留されている前記透析液量や着目溶質を把握するために前記排液の検査を行う工程と、

腹膜平衡試験を行う工程と、

注排液を行うことに起因する血液の状態変化を把握するための血液検査を行う工程とを含み、

前記血液検査を行う工程を 1 回のみ実施することを特徴とする腹膜機能に関する検査方法。

【請求項 2】 前記腹膜平衡試験を行う工程を全行程の最後に実施し、前記血液検査を行う工程を前記腹膜平衡試験を行う工程の直前又は直後、あるいはその近傍において実施する請求項 1 に記載の腹膜機能に関する検査方法。

【請求項 3】 前記腹膜機能を把握するために必要な着目溶質が、総タンパク質、アルブミン、グルコース、クレアチニン、尿素、ナトリウム、クロールである請求項 1 又は 2 に記載の腹膜機能に関する検査方法。

【請求項 4】 排液中のアルブミン濃度を排液中の総タンパク質濃度に基づいて推定する請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の腹膜機能に関する検査方法。

【請求項 5】 前記注液と排液を繰り返す工程を、各浸透圧を有する透析液について少なくとも 3 回行う請求項 1 に記載の腹膜機能に関する検査方法。

【請求項 6】 前記注液と排液を繰り返す工程において、前記透析液を注入してから排液するまでの時間が、同じ浸透圧を有する前記透析液について異なる請求項 5 に記載の腹膜機能に関する検査方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、慢性腎不全患者の状態に応じた至適な腹膜透析を行うために、患者の腹膜機能の現状を効率的かつ正確に評価する腹膜透析能及び除水能に関する検査方法に関する。

【0002】**【従来の技術】**

従来の腹膜透析医療において、腹膜機能の評価や至適な透析条件を探るために、腹膜透析患者に関する腹膜透析状態や腹膜透過能をいかに正確に把握するのかという課題は最も重要な課題の一つであった。例えば、1970年代に考案されたいわゆる慢性腹膜透析療法である連続歩行可能腹膜透析（CAPD）においては、約2Lの腹膜透析液を5～6時間腹腔内に貯留し、1日に4～6回交換する。そして、患者の体内の恒常性を維持するために、患者の腹膜の透析能及び除水能（以下、総称して「腹膜機能」という。）の評価を行い、その評価に応じた最適な透析液交換スケジュール（以下、「処方」という。）を設定することになる。

【0003】

しかし、CAPDが考案された1970年代は、腹膜機能の特徴と腹膜透析歴による腹膜機能の経時的な変化がほとんど明らかになっていなかったため、適切に腹膜機能进行评估する検査方法は確立されておらず、処方は医師の経験と判断により設定されていた。

【0004】

1980年代に入ると、症例の増加に伴って、患者ごとに腹膜機能が異なることが明らかになり、透析能及び除水能を定性的に評価する腹膜機能検査法が提案されるようになってきた。最も多く採用されている定性的評価法としては腹膜平衡試験（PET）が挙げられ、腹膜機能を4段階のカテゴリ（良好・やや良好・やや不良・不良）に分類し、カテゴリごとに適切と考えられる一般的な処方パターンを提案するものである。

【0005】

続いて1990年代に入ると、上記定性的評価法では適用患者に制限があるこ

とが示され、患者の体格を考慮した定量的評価法が提案された。定量的評価法では、慢性腹膜透析患者の透析量の指標であるクレアチニークリアランス、尿素K_t/Vと生存率に関する統計結果をクライテリア（目標値、標準）として採用し、生存率に対してこれら2つのパラメタの定量的目標値を満足する処方を至適処方と判断している。上述した定性的評価法とかかる定量的評価法を併用することによって、処方パターンと処方の至適判断を行うことができるようになった。

【0006】

しかしながら、これら2つの評価法の併用は、あくまでも現在の処方を評価しているのみである。したがって、処方の設定は試行錯誤的であり、かつ医師の経験により行う以外に手段が無いという問題点があった。

【0007】

そこで、慢性腹膜透析法の数理モデルを構築し、腹膜の物質移動速度の解析により最適な処方を提案する計算機シミュレーション法が提案されることになる。計算機シミュレーション法は、定性的評価法で提案された処方パターンと定量的評価法で示されたクライテリアを用いることによって、患者の腹膜機能に応じた処方の提案を行うことができるようになった。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、解析に必要なデータを集めるための効率的かつ経済的な臨床データ収集プロトコル（検査法）が確立していなかった。例えば、計算機シミュレーション法を実施するための臨床データ収集プロトコル（検査法）は多数考案されているが、いずれのプロトコルも体内のサーカディアンリズム（既日周期）を考慮して、24時間間隔の着目溶質（尿毒素等）の物質収支と水分の出納を検討する検査法である。

【0009】

図1に、従来の腹膜機能に関する検査方法の工程例を図示する。図1に示すように、24時間間隔の着目溶質（尿毒素等）の物質収支と水分の出納を検出する必要があることから、透析液の注液を検査終了日の前前日の夜から開始し、翌朝に排液しつつ、一度目の採血12を行う。

【0010】

次に体重測定11を実施してから、浸透圧の高い透析液を注液し、腹膜平衡試験（PET）のため、排液、一部採取、返戻を所定時間経過ごとに2回繰り返した後、最終的に排液する。腹膜平衡試験（PET）は病院で実施すべき項目であり、患者が病院に来ている間に2回目の採血12を行われるのが一般的である。

【0011】

以後、透析液を注排液し、最後の排液完了時点において、3回目の採血12及び尿検査14を行うことになる。すなわち、このような検査工程において、患者は、採血や腹膜平衡試験（PET）を行う必要があることから、病院内にすることが強要されることとなっていた。

【0012】

しかし、上述したような検査は24時間間隔の採血を伴い、患者の生活環境によっては、入院を伴うことが多々あり、時間的な束縛や精神的疲労を患者に与えているという問題点があった。

【0013】

また、検査項目が多く、患者や医療従事者に少なからぬ手間や負担をかけているにもかかわらず、患者の日常状態を的確に反映したデータを集めることは困難であるという問題点も残されていた。

【0014】

そこで、本発明は、上記問題点を解決するために、患者の状態に応じた至適な腹膜透析を行うべく、患者の腹膜透析能及び除水能の現状を効率的かつ正確に評価する腹膜機能に関する検査方法を提供することを目的とする。

【0015】

【課題を解決するための手段】

上記課題を解決するために本発明にかかる腹膜機能に関する検査方法は、腹膜透析患者の状態を評価するための腹膜機能に関する検査方法であって、浸透圧の相違する所定量の腹膜透析液の注液と、透析液の排液を交互に繰り返す工程と、貯留されている透析液量や着目溶質を把握するために排液の検査を行う工程と、

腹膜平衡試験を行う工程と、注排液を行うことに起因する血液の状態変化を把握するための血液検査を行う工程とを含み、血液検査を行う工程を1回のみ実施することを特徴とする。

【0016】

かかる構成により、慢性腹膜透析患者の検査中24時間間隔の血中溶質濃度変化はわずかであり、24時間間隔において代表時刻1点の採血の検査データを用いても、計算機シミュレーション法の解析精度におよぼす影響は小さいことから、検査実施における患者に与える経済的及び精神的負担と時間的な拘束感を軽減することが可能となる。

【0017】

また、本発明にかかる腹膜機能に関する検査方法は、腹膜平衡試験を行う工程を全行程の最後に実施し、血液検査を行う工程を腹膜平衡試験を行う工程の直前又は直後、あるいはその近傍において実施することが好ましい。定性的評価法である腹膜平衡試験（PET）と併せて、採血を検査期間中の1回、好ましくは検査終了時に実施することによって、検査のための通院時間を最短に設定することができ、患者に与える経済的及び精神的負担と時間的な拘束感を最低限にすることができるからである。

【0018】

なお、本発明にかかる腹膜機能に関する検査方法は、腹膜機能を把握するために必要な着目溶質が、総タンパク質、アルブミン、グルコース、クレアチニン、尿素、ナトリウム、クロールであることが好ましい。

【0019】

また、本発明にかかる腹膜機能に関する検査方法は、排液中のアルブミン濃度を排液中の総タンパク質濃度に基づいて推定することが好ましい。透析液排液検体に含まれるアルブミン濃度を総タンパク質濃度から推算することにより、測定費用をより安価に抑えることが可能となり、患者に与える経済的負担をより軽減することができるからである。

【0020】

また、本発明にかかる腹膜機能に関する検査方法は、注液と排液を繰り返す工

程を、各浸透圧を有する透析液について少なくとも 3 回行うことが好ましい。

【0021】

また、本発明にかかる腹膜機能に関する検査方法は、注液と排液を繰り返す工程において、透析液を注入してから排液するまでの時間が、同じ浸透圧を有する透析液について異なることが好ましい。

【0022】

このようにしておくことで、貯留時間の異なる 3 ポイントの臨床データが集まることから、除水量の経時変化と排液中溶質濃度の経時変化を曲線で表すことができるが、計算機シミュレーションにおいて高精度のカーブフィッティングを行うためには、曲線の変化量が大きい時間帯をより精度良好に予測する必要があるからである。すなわち、除水量の経時変化で最も変化量の大きくなる時間帯、つまり除水量が最大値を示す時間帯に検査のサンプリングポイントを多く設定することによって、より精度良くカーブフィッティングを行うことができるからである。このようにすることで、高精度のカーブフィッティングを実現することができ、本検査方法においてサンプリングしていない貯留時間を処方設定に含む、任意の腹膜透析シミュレーションが可能となる。

【0023】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態にかかる腹膜機能に関する検査方法について、図面を参照しながら説明する。図 2 は、本実施の形態にかかる腹膜機能に関する検査方法の工程を図示したものである。

【0024】

図 2 に示すように、本実施の形態においても、24 時間間隔の着目溶質（尿毒素等）の物質収支と水分の出納を検出する必要があることから、浸透圧の低い透析液の注液を検査終了日の前前日の夜から開始する。しかし、翌朝における排液の段階では、従来の検査方法とは異なり、一度目の採血を行わない。

【0025】

そして、浸透圧の低い透析液と高い透析液を交互に注排液し、最後の注液開始前に一回だけ採血 22 を行う。また同時に、尿のある患者の場合には尿検査 24

のための採尿を行い、蓄尿 23 を実施しておく。そして、最終的には体重測定 21 を実施後、腹膜平衡試験 (PET) として、注液されている透析液を 3 度に分けて採取して、全体の検査を終了することになる。

【0026】

すなわち、本実施の形態においては、採血のタイミング及び回数が従来と異なっている点に特徴を有している。かかる変更が可能な理由を以下に説明する。

【0027】

まず、慢性腹膜透析患者約 100 名に対して、図 1 に示す従来の腹膜機能に関する検査方法で検査を実施し、24 時間間隔の採血及び透析液排液を蓄積し、検査中の血液及び排液に含まれる着目溶質濃度を測定した。検査中の透析液交換スケジュールは、計算機シミュレーション法の解析精度の低下防止と、処方シミュレーションのバリエーション拡張のため、除水能に応じて適用される浸透圧の異なる透析液二種類（低浸透圧液及び中浸透圧液）を 3 回ずつ貯留し、それぞれを重複しない貯留時間に設定した。

【0028】

そして、慢性腹膜透析患者の恒常性の確認に重要な着目溶質としては、総タンパク質、アルブミン、グルコース、クレアチニン、尿素、ナトリウム、クロールが想定される。これら着目溶質の血中濃度が、検査中の 24 時間間隔でどのような変化を示しているのかを確認する。

【0029】

まず、図 3 に総タンパク質及びアルブミンの血中濃度の検査時間に対する変化の度合を示している。図 3 において、○印は総タンパク質の血中濃度を、◇印はアルブミンの血中濃度を、それぞれ示している。図 3 から明らかなように、総タンパク質及びアルブミンの血中濃度については、検査時間の 24 時間において、ほとんど変化が見られないという結果となっている。

【0030】

次に、図 4 にグルコース、クレアチニン、尿素的血中濃度の検査時間に対する変化の度合を示している。図 4 において、○印はクレアチニンの血中濃度を、◇印は尿素的血中濃度を、△印はグルコースの血中濃度を、それぞれ示している。

図4からも明らかなように、クレアチニンと尿素の血中濃度については、検査時間の24時間において、ほとんど変化が見られないという結果となっている。また、グルコースの血中濃度については検査途中では上昇するものの、検査開始時と終了時においては、ほとんど変化が見られないという結果となっている。

【0031】

さらに、図5にナトリウム及びクロールの血中濃度の検査時間に対する変化の度合を示している。図5において、○印はナトリウムの血中濃度を、◇印はクロールの血中濃度を、それぞれ示している。図5からも明らかなように、ナトリウム及びクロールの血中濃度については、検査時間の24時間において、ほとんど変化が見られないという結果となっている。

【0032】

したがって、慢性腹膜透析患者の恒常性の確認に重要な着目溶質として考えられている総タンパク質、アルブミン、グルコース、クレアチニン、尿素、ナトリウム、クロールの全てについて、これら着目溶質の血中濃度は、検査開始時と検査時間24時間経過後においては、ほとんど変化していないことが明らかであり、採血及び採尿は、検査開始時あるいは検査時間24時間経過後のいずれかの時点でのみ行えば十分であると考えられる。

【0033】

ここで、患者の便宜を考慮すると、採血及び腹膜平衡試験（PET）は病院で行わざるを得ず、また最終的に透析液排液検体を病院へ提出することを考えると、検査開始時に採血及び腹膜平衡試験（PET）を行うと、患者は都合2回病院へ移動する必要が生じ、好ましくない。また、透析液排液の保管は、在宅にても可能であることから、患者が透析液排液検体を病院に持参し、採血を検査終了時に実施することにより、入院を必要とすることもない。したがって、採血22及び採尿24は、図2に示すように一連の検査終了時点において病院で行うことによって、患者は最終日1回のみ病院に来ることですべての検査を実施することができ、時間的な拘束から解放され、患者の精神的及び経済的負担を軽減することが可能となる。

【0034】

また、排液中におけるアルブミン濃度と、排液中における総タンパク質濃度との間には、実験的に明らかな正の相関性を見出される。したがって、測定費用が高価である排液中アルブミン濃度を、測定費用が安価な排液中総タンパク質濃度を用いて推算することも可能となる。

【0035】

上述した検査方法により、低浸透圧液と中浸透圧液の時間的に不連続な臨床データとして、除水量及び排液中溶質濃度を収集することができる。図6及び図7は、それぞれ本検査方法を用いることによって収集された除水量及び排液中溶質濃度を貯留時間ベースにプロットしたものである。図6において、○印は高い浸透圧を有する透析液（中浸透圧液）の場合の除水量を、◇印は低い浸透圧を有する透析液（低浸透圧液）の場合の除水量を、それぞれ示している。また、図7において、○印は高い浸透圧を有する透析液（中浸透圧液）の場合の溶質濃度を、◇印は低い浸透圧を有する透析液（低浸透圧液）の場合の溶質濃度を、太い実線は血液の溶質濃度を、それぞれ示している。

【0036】

また、本実施の形態にかかる検査方法では、異なる貯留時間3ポイントにおいて臨床データを収集しており、かつ異なる浸透圧を有する透析液を交互に注液している。これは、浸透圧の高い透析液を連続して使用することによって、除水過多となってしまうことを未然に防止するためである。

【0037】

以上のように本実施の形態によれば、慢性腹膜透析患者の検査中24時間間隔の血中溶質濃度変化はわずかであり、24時間間隔において代表時刻1点の採血の検査データを用いても、計算機シミュレーション法の解析精度におよぼす影響は小さいことから、検査実施における患者に与える経済的及び精神的負担と時間的な拘束感を軽減することが可能となる。

【0038】

また、定性的評価法である腹膜平衡試験（PET）と併せて、採血を検査期間中の1回、好ましくは検査終了時に実施することによって、検査のための通院時間を最短に設定することができ、患者に与える経済的及び精神的負担と時間的な

拘束感を最低限にすることが可能となる。

【0039】

さらに、透析液排液検体に含まれるアルブミン濃度を総タンパク質濃度から推算することにより、測定費用をより安価に抑えることが可能となり、患者に与える経済的負担をより軽減することが可能となる。

【0040】

【発明の効果】

以上のように本発明によれば、慢性腹膜透析患者の検査中24時間間隔の血中溶質濃度変化はわずかであり、24時間間隔において代表時刻1点の採血の検査データを用いても、計算機シミュレーション法の解析精度におよぼす影響は小さいことから、検査実施における患者に与える経済的及び精神的負担と時間的な拘束感を軽減することが可能となる。

【0041】

また、定性的評価法である腹膜平衡試験（PET）と併せて、採血を検査期間中の1回、好ましくは検査終了時に実施することによって、検査のための通院時間を最短に設定することができ、患者に与える経済的及び精神的負担と時間的な拘束感を最低限にすることが可能となる。

【0042】

さらに、透析液排液検体に含まれるアルブミン濃度を総タンパク質濃度から推算することにより、測定費用をより安価に抑えることが可能となり、患者に与える経済的負担をより軽減することが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 従来の腹膜機能に関する検査方法の工程例示図

【図2】 本発明の実施の形態にかかる腹膜機能に関する検査方法の工程例示図

【図3】 血中膠質濃度の経時変化を示す図

【図4】 血中晶質濃度の経時変化を示す図

【図5】 血中電解質濃度の経時変化を示す図

【図6】 除水量と貯留時間との関係を示す図

【図 7】 溶質濃度と貯留時間との関係を示す図

【符号の説明】

1 1、2 1 体重測定

1 2、2 2 採血

1 3、2 3 蓄尿

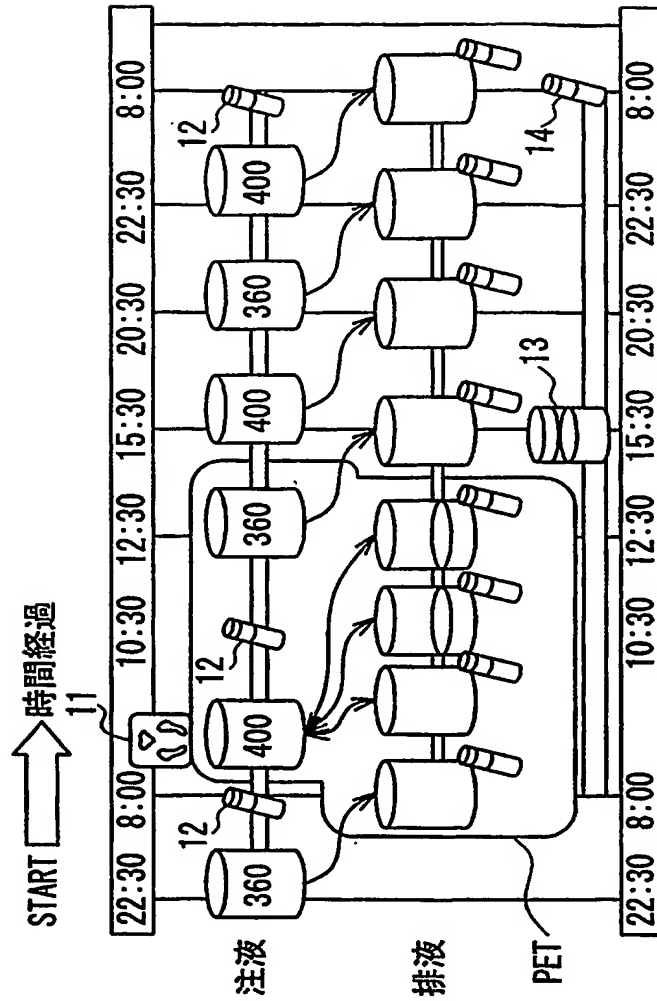
1 4、2 4 蓄尿

P E T 腹膜平衡試験

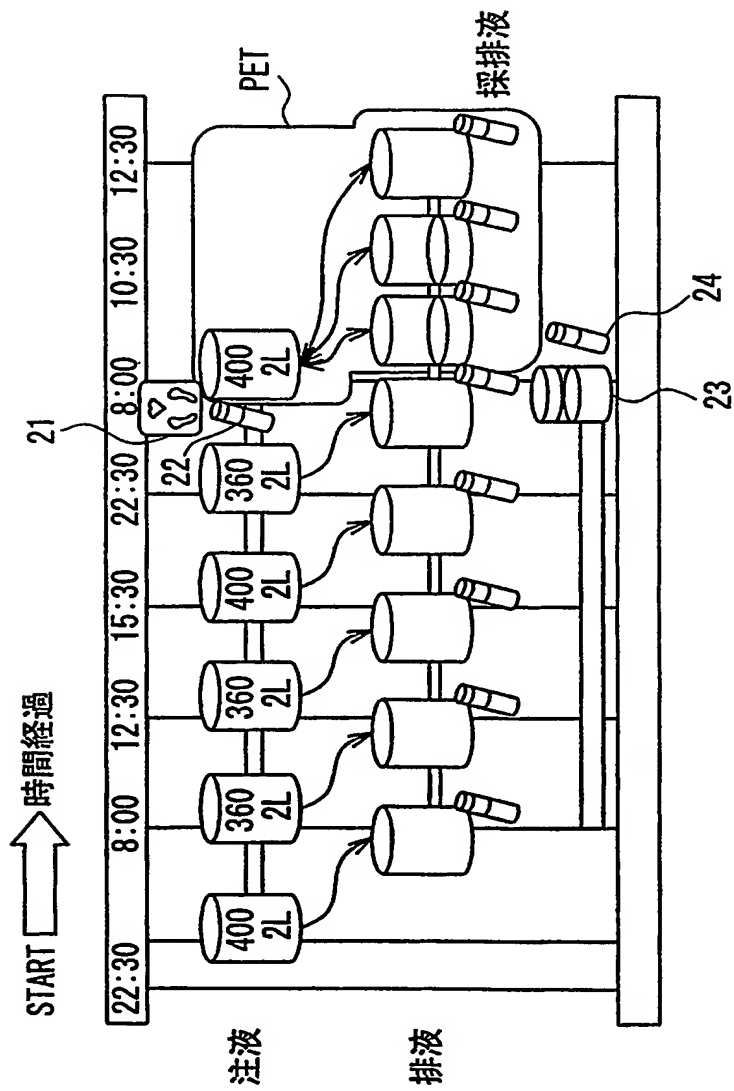
【書類名】

凶面

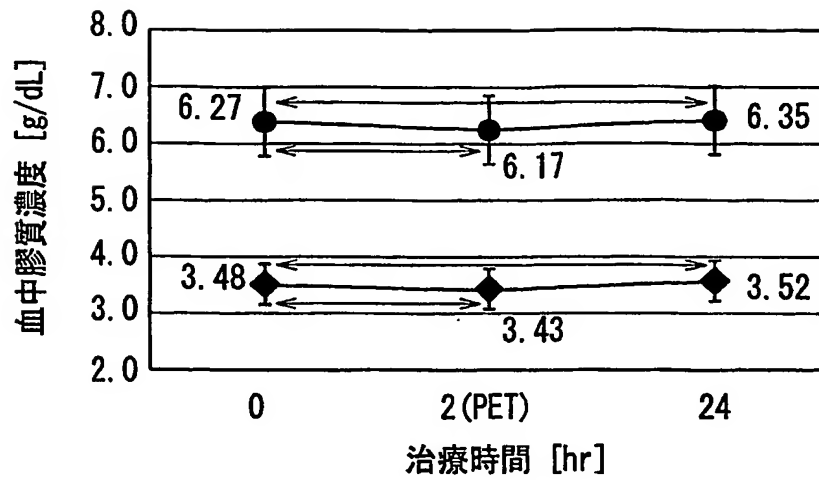
【図 1】



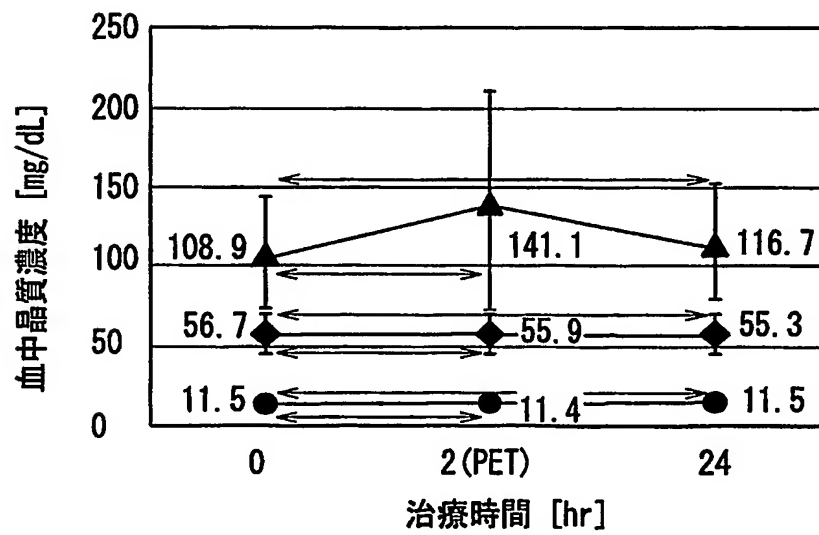
【図 2】



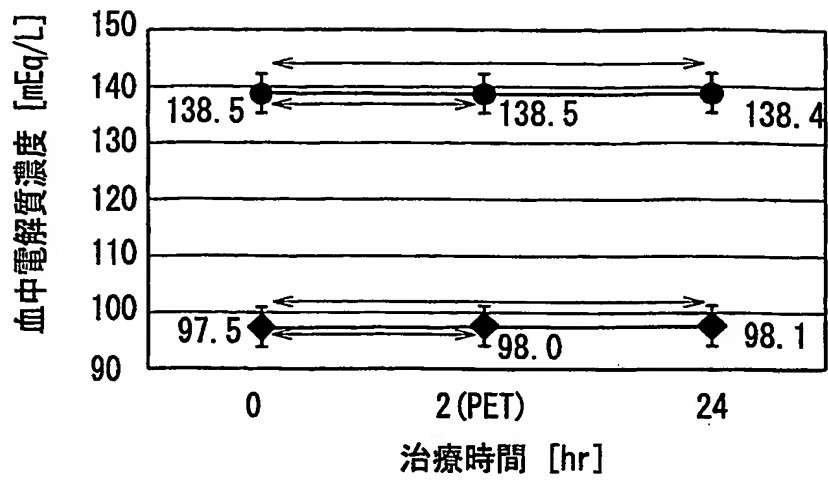
【図 3】



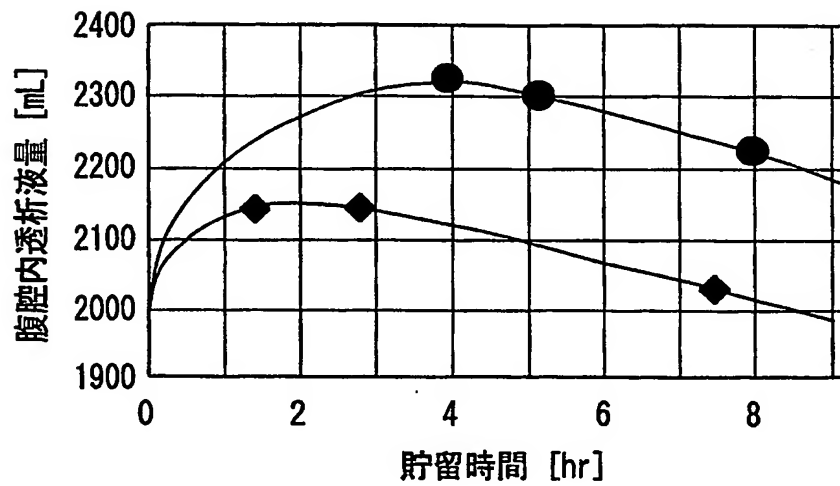
【図 4】



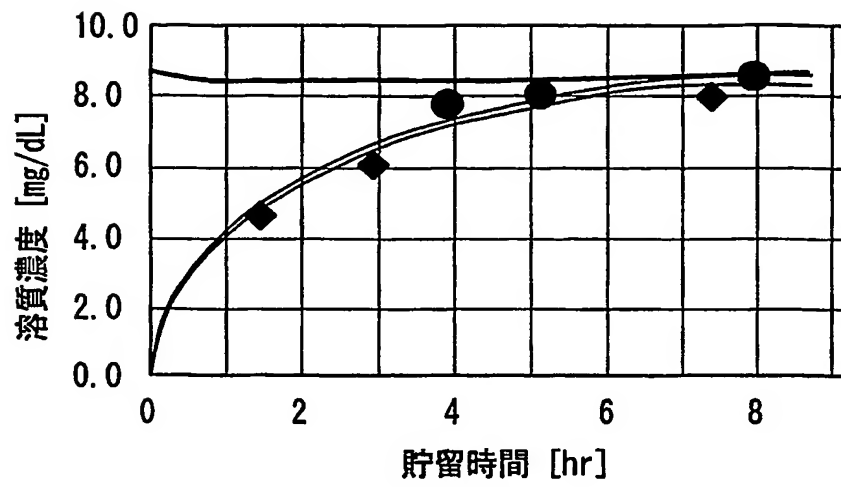
【図 5】



【図 6】



【図 7】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 患者の状態に応じた至適な腹膜透析を行うべく、患者の腹膜透析能及び除水能の現状を効率的かつ正確に評価する腹膜機能に関する検査方法を提供する。

【解決手段】 腹膜透析患者の状態を評価するための腹膜機能に関する検査方法であって、浸透圧の相違する所定量の注液と排液を交互に繰り返す工程と、腹膜機能をカテゴリ分類する腹膜平衡試験を行う工程と、注排液を行うことに起因する血液の状態変化を把握するための血液検査を行う工程と、注排液を行うことに起因する尿の状態変化を把握するための尿検査を行う工程とを含み、前記腹膜平衡試験を行う工程を全行程の最後に行い、血液検査を行う工程及び尿検査を行う工程を腹膜平衡試験を行う工程の直前又は直後、あるいはその近傍において実施する。

【選択図】 図2

特願 2002-201820

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000153030]

- | | |
|----------|-------------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 8月 7日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 広島県広島市中区加古町12番17号 |
| 氏 名 | 株式会社日本メディカル・サプライ |
| | |
| 2. 変更年月日 | 1994年 4月28日 |
| [変更理由] | 名称変更 |
| 住 所 | 広島県広島市中区加古町12番17号 |
| 氏 名 | 株式会社ジェイ・エム・エス |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.